

**(12) NACH DEM VERTRÄG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG**

**(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro**



**(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
10. Mai 2002 (10.05.2002)**

PCT

**(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/36129 A2**

**(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/5685,
A61P 29/00**

CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/12536

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**(22) Internationales Anmelddatum:
30. Oktober 2001 (30.10.2001)**

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

**(30) Angaben zur Priorität:
100 54 294.8 2. November 2000 (02.11.2000) DE**

(71) Anmelder und

**(72) Erfinder: SCHMIDT, Alfred [DE/DE]; Siebenschön 17,
22529 Hamburg (DE). WIELAND, Heinrich [DE/DE]; In
der Wiehre 13, 79271 St. Peter (DE).**

**(74) Anwälte: PRÜFER, Lutz, H. usw.; Prüfer & Partner GbR,
Harthäuser Strasse 25d, 81545 München (DE).**

**(75) Bestimmungsstaaten (national): AT, BG, AT, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,**

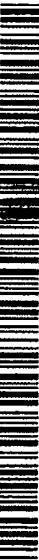
Erklärungen gemäß Regel 4.17:

- *Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US*
- *Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US*

Veröffentlicht:

- *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.*



A2

(54) Title: TOPICAL TREATMENT FOR MASTALGIA

(54) Bezeichnung: TOPISCHE BEHANDLUNG BEI DER MASTALGIE

(57) Abstract: The invention relates to a composition for medical treatment by topical application. In addition to the usual components of topical forms of application, the inventive composition contains an aromatase inhibitor. The active agent or the composition containing this active agent is particularly suitable for the prevention and treatment by therapy of mastalgia.

(57) Zusammenfassung: Es wird eine Zusammensetzung zur medizinischen Behandlung mittels topischer Applikation beschrieben, die neben üblichen Bestandteilen topischer Applikationsformen einen Aromatase-Inhibitor enthält. Der Wirkstoff bzw. die diesen Wirkstoff enthaltende Zusammensetzung ist speziell zur Prophylaxe und zur Therapie der Mastalgie geeignet.

WO 02/36129

Topische Behandlung bei der Mastalgie

BESCHREIBUNG

5

Die vorliegende Erfindung betrifft eine topische Zusammensetzung zur Behandlung der Mastalgie bzw. deren Symptome.

10 Die Mastalgie (auch Mastodynien genannt) ist ein bei Frauen weit verbreiteter Zustand schmerzhafter Empfindungen der Brust. Schätzungen gehen davon aus, dass etwa zwei Drittel der arbeitenden weiblichen Bevölkerung an solchen Brustschmerzen leiden. Ihr zyklisches zeitliches Auftreten lässt sich leicht in Verbindung mit dem Menstruationszyklus bringen. Sie sind sehr häufig Teil des Symptomenkomplexes "prämenstruelles Syndrom". Die Ursachen für die auftretenden Symptome scheinen komplex und von der Fachwelt bisher wenig verstanden.

15

20

Entsprechend sind die herkömmlichen Behandlungsverfahren gegen Mastalgie in Bezug auf Prinzip und Wirkungsziel sehr verschieden (s. Überblick von P.A. Holland und C.A. Gately in "Drugs" 48(5), S. 709-716 (1994), Titel: "Drug therapy

25 of mastalgia. What are the options?"). Zu den Möglichkeiten gehören z.B. die Anwendung von Analgetika oder Diuretika.

Andererseits werden häufig Naturprodukte wie Nachtkerzenöl- und Vitamin B6-Präparate angewandt, denen jedoch keine oder kaum über einen Placeboeffekt

30 hinausgehende Wirkungen zugeschrieben werden. Andere Ansätze verfolgen einen systemischen Eingriff in den Stoffwechsel, insbesondere durch systemische Applikation des Prolaktinhemmers Bromocriptin, des Gonadotropinhemmers Danazol und des Antiöstrogens Tamoxifen. Diese systemischen Anwendungen, vor allem mit dem Zytostatikum Tamoxifen, sind

35

jedoch mit beträchtlichen Nebenwirkungen verbunden und wird trotz der nachgewiesenen Wirkung von ärztlicher Seite nur in besonders persistenten Fällen angeraten. Zur Reduzierung der Nebenwirkungen ist eine Therapiekontrolle mit der 5 Verabreicherung niedriger Dosen angezeigt. Auch der chirurgische Eingriff zur lokalen Biopsie steht im weiten Spektrum der möglichen Behandlung. Gegen solche chirurgischen Eingriffe gibt es von fachärztlicher Seite jedoch ebenfalls starke Einwände.

10

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, die Behandlungsmöglichkeiten von Mastalgie zu verbessern.

Die Aufgabe wird gelöst durch eine Zusammensetzung zur 15 topischen Applikation, wobei die Zusammensetzung neben üblichen Bestandteilen topischer Applikationsformen einen Aromatase-Inhibitor enthält. Dabei liegt der aromatasehemmende Wirkstoff in einer lokal topisch zu applizierenden Zusammensetzung vor.

20

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung besteht in der Verwendung eines solchen Aromatase-Inhibitors oder einer diesen enthaltenden Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Behandlung gegen Mastalgie mittels lokal topischer 25 Applikation. Die erfindungsgemäße Verwendung zielt auf die Beseitigung der Brustschmerzsymptome ab und schließt die Herstellung eines pharmazeutischen Erzeugnisses ein.

Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung sind in den 30 Unteransprüchen zu Anspruch 1 gekennzeichnet. Die Erfindung ist auf besonders geeignete Weise einsetzbar bei lokal topischer Applikation auf den Brustbereich der weiblichen Brust, insbesondere der schmerhaften Zonen. So kann auf vorteilhafte Weise ein Mastalgie lindernder Effekt gezielt

und selektiv erreicht werden, ohne jedoch das physiologische Gleichgewicht mit dem normalen Sexualhormon-Körperhaushalt im unbehandelten, also weitaus größten Körperbereich merklich zu beeinträchtigen.

5

Der erfindungsgemäße Behandlungsansatz folgt einem völlig neuen Konzept und unterscheidet sich grundsätzlich von herkömmlichen Behandlungsansätzen. Während herkömmliche Behandlungen vornehmlich auf systemischen

10 Medikationssystemen oder gelegentlich auf operativ-chirurgischen Maßnahmen beruhen und mit starken Nebenwirkungen oder anderen Nachteilen behaftet sind, geht die Erfindung einen anderen Weg und greift wirksam und lokal in die extragonadalen Synthesewege von
15 Sexualsteroiden ein. Weil die Applikation nicht systemisch, sondern lokal topisch erfolgt und ein zentrales Enzym in der extragonadalen Biosynthese im peripheren, behandelten Körperbereich hemmt, ist die durch die Erfindung zur Verfügung gestellte Behandlung sehr nebenwirkungsarm und
20 gut verträglich. Die lokal topische Applikation ist daher nicht nur zur Therapie in der akuten Situation der Schmerzempfindung, sondern auch als prophylaktische Maßnahme sehr nützlich.

25 Der Mechanismus der erfindungsgemäßen, lindernden Wirkung bei der Mastalgie ist nicht klar. Zum einen kann ein primärer Effekt vermutet werden, der wegen der Verminderung der lokalen Östrogensynthese auf der Erzeugung eines Mangels an lokal im Körper (z.B. in der Haut bzw. den
30 Drüsen und Hautanhangsgebilden) verfügbaren Östrogenen wie Östradiol, Östron und Östrol beruhen kann. Zum anderen ist auch ein Sekundäreffekt denkbar, möglicherweise weil Brustfettzellen wegen des Mangels an lokalen Östrogenen schrumpfen und so weniger Spannung oder Druck aufbauen

können. Möglicherweise ergänzen sich auch Primär- und Sekundäreffekte und wirken der für die Mastalgie typischen Überempfindlichkeit entgegen. Den Wirkmechanismen zugrunde liegt jedenfalls ein lokaler Effekt in der weiblichen 5 Brust, da die Wirksubstanz aufgrund der topischen Applikation ohne Umweg über den Blutkreislauf direkt dort hin gelangt.

Der als Wirksubstanz eingesetzte Inhibitor der (Cytochrom-10 p450)-Aromatase hemmt lokal die extragonadale Östrogen-Bildung. Bekannte Aromatase-Inhibitoren lassen sich grob in solche steroidalen Typs, solche nicht-steroidalen Typs und Sonstige einteilen. Erfindungsgemäß können einzelne oder 15 gleichzeitig verschiedene Aromataseinhibitor-Verbindungen als Wirkstoffe in einer Zusammensetzung verwendet werden.

Beispiele für Aromatase-Inhibitoren schließen folgende Substanzen ein:

20 Steroidale Aromatasehemmer:

4-Hydroxyandrost-4-en-3,17-dion (Formestan und Lentaron),
6-Methylenandrostra-1,4-dien-3,17-dion (Exemestan),
10-(2-Propynyl)estr-4-en-3,17-dion (MDL 18962)

25 7 alpha substituierte Androstendion-Derivate

1,4,6-androstatriene-3,17-dion (ATD)

10-Oxiran- und 10-Thiirane substituierte Androgene

10-Propargylestr-4-ene-3,17-dione

10-propargylestr-4-ene-3,17-propionate 10-(2-propynyl)-

30 Derivat

13-retro-Antiprogestine

14 alpha-hydroxy-4-androstene-3,6,17-trione (14 alpha-OHAT)

16- oder 19-substituierte Androst-4-ene

19-(Cyclopropylamino)-androst-4-en-3,17-dion

35 19-(Ethyldithio)-androst-4-ene-3,17-dione (ORG 30958)

19-Oxiranyl- and 19-Thiiranyl-Steroide
19-Thiomethyl- and 19-Azido-androstenedion
1-Methyl-androsta-1,4-diene-3,17-dione (Atamestan)
2,2-Dimethyl-4-hydroxy-4-androstene-3,17-dion
5 3 alpha-methoxyandrost-4-ene-6,17-dione
3 beta-hydroxyandrost-4-en-6-one-Derivate
3-Deoxyandrogen-19-Oxygenierderivate von 3-oxo-17 beta-carboxamido-Steroide
4- (Phenylthio) -4-androstene-3,17-dion
10 4- (Thio-substituiertes) -4-androstene-3,17-dion
4-Acetoxy-4-androsten-3,17-dion
4-Aminoandrostenedion
4-Androstene-3,6,17-trion
4-Hydroxyandrostenedion (4-OHA, CGP 32349)
15 4-Methoxy-4-androstene-3,17-dion
4-Oxygenierte Androst-5-en-17-one und deren 7-oxo-Derivate
4-Thiosubstituierte Derivate von 4-Androsten-3,17-dion
4-Thiosubstituierte-4-androsten-3,17-dion-Derivate
5 alpha-Dihydronorethindron (ein Metabolit von
20 Norethindron)
5 alpha-reduzierte C19-Steroide
5 alpha-Androstan-17-ones mit oder ohne eine
Carbonylfunktion an C-3 und/oder C-6
6 alpha,7 alpha-Cyclopropanderivate von Androst-4-en
25 6 alpha-Fluorotestosteron
6 beta-Propynyl-substituierte Steroide
6,7-Aziridinylsteroid und verwandte Verbindungen
6-Alkylanaloge von delta 1,4,6-Androgenen
6-Alkylanaloge of delta 4,6-Androgenen
30 6-Alkyl- und 6-Arylandrost-4-en-3,17-dione
6-Alkylandrost-4-en-3,17-dione von 7 alpha- and 7
beta-arylaliphatisch-substituierten Androst-4-en-3,17-
dionen
6-Alkylandrosta-4,6-dien-3,17-dione und deren 1,4,6-trien-

Analoga

6-Alkyl-substituierte Androgene

6-Phenylaliphatisch-substituierte C19-Steroide mit 1,4-dien-, 4,6-dien- oder 1,4,6-trien-Struktur

5 6-Bromoandrostenedion

6-Hydroximinoandrostenedion

6-Methylenandrosta-1,4-dien-3,17-dion (FCE 24304)

6-Methylenandrosta-1,4-dien-3,17-dion (FCE 24304)

6-Phenylaliphatisch-substituierte Androst-4-en-3,17-dione

10 6-substituierte Androst-4-en-Analoga

7 alpha-(4'-Amino)phenylthio-4-androsten-3,17-dion

7 alpha-substituierte Androsta-1,4-dien-3,17-dione

7 alpha-substituierte Androstenedione

7 alpha-(4'-Amino)phenylthio-4-androsten-3,17-dion

15 7 alpha-arylaliphatische Androsta-1,4-dien-3,17-dione

7 alpha-substituierte Androstenedione

7 substituierte 4,6-Androstadien-3,17-dione

7 substituierte Steroide

Androst-4-en-3,6-dionederivate

20 Androst-5-ene-7,17-dion 19-nor- und 5 beta,6 beta-epoxy-Derivate

A-or B-ring-substituierte Derivative von Androst-4-en-3,6,17-trion

A-ring verbrückte Steroid

25 Bromoacetoxy 4-androsten-3-one

delta 1,4,6-Androgene

delta 4,6-Androgene

epimere 6-Hydroperoxyandrostendione

estr-4-ene-3, 17-dion (MDL 18 962),

30 estr-4-ene-3,6,17-trione

Flavonoide

RU486

Nicht-steroidale Aromatasehemmer:

6-[(4-Chlorophenyl)(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-methyl] 1-methyl-1H-benzotriazol (Vorazol),
2,2'-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl methyl)-1,3-phenylene]bis(2-methylpropionitril) (Arimidex),
4-[1-(Cyanophenyl)-1-(1,2,4-triazolyl)methyl]benzonitril (Letrozol),
{4-(5,6,7,8-Tetrahydro-imidazo-[1,5a]-pyridin-5-yl)benzonitril Monohydrochlorid (Fadrozol)}
10 Pyridoglutethimid (Rogletimid).
Aminoglutethimid
1,2-Imidazolylmethylcyclopentanol-Derivative
1-[(Benzofuran-2-yl)phenylmethyl]-triazole and -tetrazole
1-[Benzofuran-2-yl]-phenylmethyl]-imidazole (substituiert)
15 1-(Benzofuran-2-ylmethyl)imidazole von N,N-disubstituierten-5-aminopyrimidin-Derivaten
1-Imidazolyl(alkyl)-substituierte Di- and Tetrahydroquinoline
1-Pentyl-3-(4-aminophenyl)pyrrolidin-2,5-dion
20 1-Phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2,4-dion
1-Phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2,4-dion und Analoge
3-alkylierte 3-(4-Aminophenyl)piperidin-2,6-dione
3-cycloalkyl-substituierte 3-(4-Aminophenyl)piperidin-2,6-dione
25 3-Ethyl-3-(4-pyridyl)piperidin-2,6- und 5-Alkylderivative
3-Ethyl-3-(4-pyridyl)piperidin-2,6-dion-Analoge
4-Amino-4H-1,2,4-triazol-Derivative
4-Cyclohexylanilin
Aminoglutethimid
30 Benzimidazol- und Imidazol-Verbindungen
delta 1,4-Bisnorcholadiensäure
delta 1-Testolacton
Imidazolderivative von pyrrolidonischen and piperidonischen Imidazolyl-1,3,5-triazinen

MR 20492 and MR 20494 (zwei Indolizinonderivate)
Pyridyl-substituierte Indanone, Indane und Tetraline
s-Triazinderivat SEF19
Substituierte Pyridine
5 Testololacton

Sonstige Aromatasehemmer:

8-Bromo-cyclisches Adenosinemonophosphat
10 FR901537
Hexamethylmelamin-Derivat (SAE9)
Insulin sensitizer Troglitazone und Ketoconazole
Letrozole (CGS 20267)
Mefloquin
15 MPV-2213ad
N-n-Octanoylnornicotin und andere Nornicotinderivate
Org 33201
R 76713 und R 76713
Sesquiterpenlactone
20 SH 489
TAN-931
Thyroidhormone
Tobakalkaloidderivate
YM511
25
Hinsichtlich der Bezeichnungen dieser Substanzen sowie
deren Verfügbarkeit siehe beispielsweise "Rote Liste",
Editio Cantor, Aulendorf (DE), (1999).

30 Solche Aromatase-Inhibitoren sind an sich bekannt,
hauptsächlich als systemisch eingesetzte Wirkstoffe zur
medizinisch-therapeutischen Behandlung von Brustkrebs. In
diesem Zusammenhang wird verwiesen auf die
Übersichtsartikel von A.M.H. Brodi in: "J. Steroid Biochem.

Molec. Biol.", Vol. 49, No. 4-6, pp. 281-287 (1994), A.M.H. Brodi in "Biochemical Pharmacology", Vol. 34, No. 18, pp. 3213-3219 (1985) sowie P. E. Goss und K.M.E.H. Gwyn in: "Journal of Clinical Oncology", Vol. 12, No. 11, pp. 2460-2470 (1994). Zur Bestimmung der Aromatase-Inhibition und der nachfolgenden Östrogenreduzierung wird auf die in den genannten Übersichtsartikeln angegebenen, weiteren Literaturnachweise verwiesen, s. beispielsweise A.M.H. Brodi et al. in: "J. Steroid Biochem. Molec. Biol.", Vol. 7, pp. 787-793 (1976), und D.A. Marsh et al. in: "J. Med. Chem.", Vol. 28, pp. 788-795 (1985).

In der WO-A-96/08231 werden Aromatase-Inhibitoren zur Bekämpfung des Haarausfalls verwendet. In einem Medikament zur Beeinflussung des Haarwachstums liegt neben dem Aromataseinhibitor ein Androgenrezeptor-Antagonist vor. Die Förderung des Haarwachstums ist jedoch eine von der Mastalgie grundsätzlich verschiedene Problemstellung, und ein in der Druckschrift bezeichneter Androgenrezeptor-Antagonist ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung nicht erforderlich.

Spezielle Azolderivate und deren aromatasehemmende und antimycotische Wirkung werden ferner beschrieben in der EP-A-0 575 210.

Das US-Patent Nr. 4 937 250 offenbart spezielle Verbindungen mit Nitril- und Imididazolyl- und ggf. weiter substituiertem Toluolgrundgerüst (alpha-Heterocyclus substituierte Tolunitrile) als aromatasehemmende Wirkstoffe und schlägt die jeweiligen Wirkstoffe enthaltende, pharmazeutische Zusammensetzungen zur oralen, rectalen, transdermalen oder parenteralen Applikation gegen Östrogensynthese abhängige Zustände wie Gynecomastia, Mamma- und endometrialen Tumoren, Endometriosis und Frühwehen vor.

In dem US-Patent Nr. 4 895 715 wird eine Behandlung gegen Gynecomastia beim Mann, speziell gegen eine benigne Form der Hypertrophie der Prostata vorgeschlagen, bei der ein Antiandrogen (z.B. Flutamid) zusammen mit einem

5 Aroamtseinhbitor (4-Hydroxyandrosteron) oder mit einem Antiöstrogen (Tamoxifen) oral oder parenteral, d.h. systemisch, verabreicht wird.

Für weitere spezielle Anwendungen sind Aromataseinhibitoren als Substanzen beschrieben worden, die sich günstig zur 10 kosmetischen Behandlung von gestörtem Unterhaut-Bindefettgewebe, insbesondere der Cellulite (s. WO-A-97/36570), sowie zur Straffung und Verkleinerung von Fettzellen-haltigen Körperpartien, insbesondere der Bruststraffung (s. WO-A-99/17712), auswirken. Aus solchen 15 Anwendungsfällen können jedoch keine Rückschlüsse gezogen werden für das Problem der Behandlung der Mastalgie. Ein Mastalgie lindernder Effekt war nicht zu erwarten.

20 Eine erst in der WO-A-97/36570 erschlossene, neue Substanzwahl innerhalb der Klasse der Aromataseinhibitoren, nämlich solcher aromatasehemmender Sterole (Glycine), die aus Soja stammen (Soja-Gycinen, INCI-Name nach dem Linné-System), können auch im Rahmen der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden. Insoweit wird auf die WO-A-97/36570 25 verwiesen. Dies gilt auch für die dort ebenfalls beschriebenen oxidativ behandelten Soja-Glycine.

In Kombination mit den Aromataseinhibitoren kann in der 30 erfindungsgemäßen topischen Zusammensetzung, um die Mastalgie lindernde Wirkung zu steigern, eine zur Gruppe der Anti-Östrogene gehörende Substanz eingeschlossen sein. Als Beispiele für Substanzen der Anti-Östrogenklasse sind insbesondere die nicht-steroidalen Östrogen-Antagonisten Tamoxifen (Z-2-[4-(1,2-Diphenyl-1-butenyl)-phenoxy]-N,N-

dimethylamin) und Aminoglutethimid (3-(4-Aminophenyl)-3-ethyl-2,6-piperidin-dion) sowie deren Analoga und Derivate, beispielsweise das 3-Hydroxytamoxifen, das 4-Hydroxytamoxifen sowie das 7 α -Alkyl-Sulfinyl-Tamoxifen-
5 Analoge (ICI 182,780), zu erwähnen. Diese erfindungsgemäße Kombinationszusammensetzung ist vorteilhaft aufgrund der besseren Verträglichkeit der topischen Applikation im Gegensatz zur systemischen Applikation von z.B. Tamoxifen mit den damit verbundenen Nebenwirkungen. Es können auch
10 ein oder mehrere Aromatase-Inhibitoren mit einem oder mehreren Anti-Östrogenen kombiniert werden. Das bei der Kombination zu verwendende, gewichtsmäßige Mengenverhältnis von Aromatase-Inhibitor zu Anti-Östrogen liegt geeigneterweise in einem Bereich von 90/10 bis 10/90, insbesondere in einem Bereich von 60/40 bis 40/60.
15

Um den therapeutischen Ansatz der vorliegenden Erfindung noch gezielter zu ermöglichen und besser abstimmen zu können, kann eine oder mehrere ~~der oben beschriebenen~~
20 Aromataseinhibitoren und ggf. Antiöstrogene mit einem weiteren Wirkprinzip derart kombiniert werden, dass zusätzlich oder gleichzeitig die Bildung und/oder die Wirkung von Dihydrotestosteron gehemmt wird. Ein besonderer Vorteil der vorliegenden Erfindung ist dadurch begründet,
25 dass manche der oben genannten steroidalen Aromatase-inhibitoren den erwünschten Effekt der gleichzeitigen Hemmung des Enzyms 5-alpha-Reduktase besitzen, das für die Reduktion des Testosterons zum wirksamen Androgen Dihydrotestosteron (DHT) verantwortlich ist. Ohne die
30 gleichzeitige Hemmung der 5-alpha-Reduktase überwiegen nach Hemmung allein der Aromatase in der Brust und in der Brusthaut Androgene, was zu lokalen Vermännlichungserscheinungen wie Haarwuchs oder Akne führen könnte. Die Hemmung der 5-alpha-Reduktase kann nicht nur durch Einsatz

solcher Substanzen mit gleichzeitiger Aromatase- und 5-alpha-Reduktase-Hemmung, sondern auch durch kombinierte topische Applikation eines Aromatasehemmers ohne die Hemmwirkung auf die 5-alpha-Reduktase mit Hemmstoffen der 5-alpha-Reduktase erreicht werden.

Beispiele für 5-alpha-Reduktase-Inhibitoren schließen ein, wobei je nach Typ klassifiziert wird:

10

Typ 1-Hemmer:

15

LY191704 (Benzochinolinon)
4,7 beta-Dimethyl-4-azacholestan-3-on (MK-386) und
verwandte 4-Azasteroide
Benzo[c]chinolizin-3-on

20

Typ 2-Hemmer:

Benzophenon- and Indolcarboxylsäuren
N-tert-Butyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17- β -carboxamid
(Finasterid)

25

Duale Hemmer (Typ 1 und Typ 2):

30

3-Carboxy-20-keto-Steroide
6-Azasteroid
4-Aza-3-oxo-5 alpha-androst-1-en-17 beta-N-aryl-6-Azasteroide
FK143

Nichtsteroidale Hemmer:

4-(1-Benzoylindol-3-yl)buttersäuren

5 4-[3-[3-[Bis(4-isobutylphenyl)methylamino]benzoyl]-1H-indol-1-yl]-buttersäure

Benzanilid-Derivate

Carbamoylalkenyl)phenyloxy carboxylsäure-Derivate

Ethyl-4-(1-methyl-2-oxopiperid-5-yl)benzoat

10 FK143

N,N-bis(1-Methylethyl)-4-[3-(1,2-dihydro-1-methyl-2-oxopyrid-5-yl)propyl]benzamid

Phenoxybenzoësäure-Derivate

Carboxamid- und Phenylalkyl-substituierte Pyridone und

15 Piperidone

Natrium-4-[2-(2,3-dimethyl-4-[1-(4-isobutylphenylethoxy]benzolamino)phenoxy]butyrat (ONO-3805)

(Z)-4-2-[[3-[1-(4,4'-Difluorobenzhydryl)indol-5-yl]-2-pentenoyl]-amino]phenoxy]butyric acid (KF20405)

20

Steroidale Hemmer:

17 beta-(N,N-Diisopropylcarbamoyl)estra-1,3,5(10)-trien-3-sulfonsäure

25 17 beta-Carbamoyl-1,3,5(10)-estratrien-3-carboxylsäuren

17 beta-N,N-Diethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza-5 alpha-androstan-3-on (4-MA)

30 17 beta-(2-Methyl-2-propyl)-carbamoyl-androst-3,5-dien-3-carboxylsäure

3-Androsten-3-carboxylsäuren (steroidale Acrylate),

3-Carboxy-17 beta-substituierte Steroid

4-aza-3-oxo-Steroidfamilie

4-Hydroxy-androstenedion

4-Methyl-4-aza-5 alpha-pregnan-3-on-20 (S)-carboxylat

6-Methylen-progesteron-, -androst- und -androstan-

Derivate

Finasterid

5 Progesteron

Natrium-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 alpha-pregnan-20 (S)-carboxylat

Steroidale A-Ring-Arylcarboxylsäuren

TZP-4238 (steroidales Antiandrogen)

10

Auch diese Substanzen zur Hemmung der Bildung und/oder Wirkung von Dihydrotestosteron sind an sich bekannt,

allerdings lediglich zur Behandlung benigner Prostata-

15 Hyperplasie (s. "Rote Liste", Editio Cantor, Aulendorf (DE), (1999)).

Als Beispiel für Substanzen mit bifunktioneller Fähigkeit, d.h. die sowohl eine Aromatase- als auch eine 5-alpha-

20 Reduktase-Hemmung entfalten können, ist das dem Androstendion sehr ähnliche Sterol 4-Hydroxyandrostendion sowie deren Derivate, z.B. das o.g. Formestan, oder die Sojasterole zu nennen.

25 Im Sinne einer gesteigerten Effizienz sind erfindungsgemäß solche Aromataseinhibitoren und ggf. solche Antiöstrogen und/oder 5-alpha-Reduktaseinhibitoren bevorzugt, die einen lipophilen Charakter aufweisen. Solche lipophile Substanzen, insbesondere wenn sie in ein geeignetes

30 pharmakologisches Hautpermeations-Vehikelsystem eingebracht sind, können leicht durch die Hautschichten sowie Zellmembranen passieren und somit schnell und effizient ihre Wirkung entfalten. Solche Substanzen bzw. die diese Substanzen enthaltenden Zusammensetzungen sind daher

besonders gut für die topische Anwendung geeignet. Dies trifft insbesondere auf die steroidalen Aromatase-Inhibitoren zu, die von Natur aus durch das Steroid-Gerüst einen lipophilen Charakter besitzen und in der Regel eine 5 gute bis sehr gute percutane Resorptionsfähigkeit und Zellmembrangängigkeit aufweisen. Zudem können sich die lipophilen Substanzen leicht im Fettgewebe anreichern. Substanzen, die von Natur aus eine erwünschte, hohe 10 Lipophilie nicht aufweisen, können auf an sich bekannte Weise durch Modifizierung bzw. Derivatisierung mit lipophilen Gruppen lipophil gemacht werden, ohne die Mastalgie lindernde Wirkung zu verlieren.

Falls in einzelnen Fällen die percutane Resorption Probleme 15 bereitet, oder falls eine gesteigerte percutane Resorption erreicht werden soll, können in der verwendeten Zusammensetzung vorzugsweise zusätzlich Mittel zur Förderung der percutanen Resorption eingesetzt werden. Solche Mittel zur Förderung der percutanen Resorption sind 20 bekannt. Beispielsweise eignen sich hierfür Hyaluronivate, Dimethylsulfoxid (DMSO) und dergleichen.

Zur topischen Anwendung kann eine hierfür geeignete Formulierung des zu verwendenden Stoffs gewählt werden, 25 z.B. eine Salbe, eine Creme, ein Gel, eine Emulsion (Lotio), ein Puder, ein Öl usw.. Zu diesem Zweck umfaßt die Zusammensetzung Zusatzstoffe, die für die entsprechende Formulierung als Salbe, Creme, Gel, Emulsion, Puder oder Öl usw. üblich sind. Beschriebene sowie handelsübliche, 30 herkömmliche Hautpflegemittel sind in den jeweiligen Formulierungen zum Einsatz in der vorliegenden Erfindung geeignet. Als übliche Zusatzstoffe für solche Formulierungen dienen beispielsweise pflanzliche Öle wie Mandelöl, Olivenöl, Pfirsichkernöl, Erdnußöl, Ricinusöl u.

dergl., Pflanzenextrakte, etherische Öle, Vitaminöle, Fette und fettähnliche Stoffe, Lipoide, Phosphatide, Kohlenwasserstoffe wie Paraffine, Vaseline, Lanolin, Wachse u. dergl., Detergentien, weitere Hautwirkstoffe wie 5 Lecithin, Wollfettalkohole, Carotin u. dergl., Hautnährstoffe, Parfums, kosmetische Stoffe, Alkohole, Glycerol, Glykole, Harnstoff, Talk, Konservierungsmittel, Sonnenschutzmittel, Farbstoffe wie Titanweiß und Zinkweiß, Antioxidantien usw.. Als Grundsubstanz dient im allgemeinen 10 Wasser. Unter Zusatz von Emulgatoren wie Fettalkoholsulfate, Alkaliseifen, Lecitine, Triethanolamin u. dergl. kann eine O/W- oder W/O-Emulsion erhalten werden.

Sehr gut einsetzbar sind auch sogenannte transdermal- 15 therapeutische Systeme (TTS) für die Haut, bei dem der Wirkstoff über ein klebefähiges Trägersystem, beispielsweise ein Pflaster, kontinuierlich über einen längeren Zeitraum in geeigneten Dosen auf die Haut 20 appliziert werden kann.

Der Aromataseinhibitor kann in der Zusammensetzung in einer Menge eingesetzt werden, dass die Mastalgiesymptome wirksam eingedämmt bzw. gelindert werden. Dies kann auch in 25 Abhängigkeit vom Schweregrad der Mastalgie bestimmt und auf den jeweiligen Anwendungsfall angepasst werden. Geeignet ist beispielsweise ein Wirkstoffgehalt in der gesamten Zusammensetzung von 0,0001 bis 10 Gewichtsprozent (Gew.%), vorzugsweise 0,001 bis 5 Gew.% und insbesondere 0,3 bis 2 30 Gew.%. Für die wahlweise möglichen Antiöstrogene und/oder 5-alpha-Reduktaseinhibitoren sind entsprechende Mengenbereiche ebenfalls geeignet.

Der Gehalt des ggf. einzusetzenden Resorptionsfördermittels hängt in erster Linie von der Art des Resorptionsförder-

mittels ab. Die jeweils herkömmlich eingesetzten Gehaltswerte sind dabei völlig geeignet. Hyaluronidate beispielsweise können in einer Konzentration von 0,01 bis 1 Gew.%, insbesondere 0,05 bis 0,2 Gew.% verwendet werden.

5 Für DMSO ist ein weiterer Gehaltsbereich geeignet, beispielsweise 1 bis 25 Gew.%, insbesondere 5 bis 10 Gew.%.

Die weiteren, gegebenenfalls vorhandenen Zusatzstoffe können in den für die jeweiligen Formulierungen üblichen 10 Mengen eingesetzt werden.

Nachfolgend werden nicht einschränkend zu verstehende Beispiele zur weiteren Erläuterung der Erfindung beschrieben.

15 Es werden Behandlungen stellvertretend mit 4-Hydroxy-Androstendion beim Mastalgie - Syndrom beschrieben, wobei anstelle von 4-Hydroxy-Androstendion andere Aromatase-Inhibitoren eingesetzt werden können.

20

Beispiel 1

I. L. weiblich 17 Jahre

25 Befund: 3 bis 5 Tage vor jeder Menstruation auftretende spannungsbedingte Schmerzen in beiden Brüsten, scheinbar gebündelt in die Brustwarzen schießend. Während der Menstruationsperiode dann langsam abnehmende Schmerzen, Symptomatik und Spannungszustände bis etwa zum 10. Tag nach 30 Eintritt der Menstruation.

Es wurde eine mit 0,5 Gew.-% 4-Hydroxy-Androstendion versetzte Creme eingesetzt (0,5% 4-OH-Androstendion eingebracht in 100 ml Asche-Basis-Creme). Verabreicht

wurden 4g täglich, und
zwar 2g äußerlich auf jede Brust aufgetragen und
vorsichtig einmassiert.

5 Beginn des Heilversuchs zirka 3 Wochen vor der Periode.
Ergebnis der ersten Folgeperiode:

Deutlich geminderter Spannungsschmerz; Symptomatik lässt
schneller nach.

Bereits 5 Tage nach Menstruationsbeginn schmerzfrei.

10

Weiterführung des Heilversuches mit täglicher Applikation
der

4-OH-Androstendion-Creme 0,5%ig..

Ergebnis der zweiten Folgeperiode: völlige Schmerzfreiheit

15

Beispiel 2

20 M.D., weiblich 34 Jahre

Befund: Seit Jahren jeweils 3 - 5 Tage vor der Menstruation
auftretendes starkes Schwellungs- und Spannungsgefühl mit
diffuser in den Brustkorb ausstrahlender

25 Schmerzsymptomatik, die bis zum Eintritt der Menstruation
schier unerträglich wird. Seit Jahren 1 - 3 Tage pro Monat
wegen dieser

Beschwerden arbeitsunfähig. Abklingen der Symptomatik erst
am 8. - 12. Tag nach Menstruationseintritt.

30

Heilversuch mit 1%iger 4-OH-Androstendion-Creme (1g 4-OH-
Androstendion eingebracht in 100 ml Asche-Basis-Creme).

Dosierung 1 x täglich 4g, jeweils 2g aufgetragen auf jede

Brust.

Der Start des Heilversuches erfolgte zirka 2 Wochen vor Eintritt der Menstruation.

5 Folge - Periode 1: etwas blanderer Verlauf; 1 Tag arbeitsunfähig.

10 Folge - Periode 2: Deutlich geringeres Schwellungs- und Spannungsgefühl; erheblich geringere Schmerzsymptomatik; nur noch in Brüsten lokalisiert, keine Arbeitsunfähigkeit.

15 Fortführung des Heilversuches mit 0,5%iger 4-OH-Androstendion-Creme (0,5 g 4-OH-Androstendion eingebracht in 100 ml Asche-Basis-Creme) 4g täglich, d.h. 2 g auf jede Brust aufgetragen.

Folgeperioden: Kaum noch Schwellungs- und Spannungsgefühle; praktisch schmerzfrei. Seither keine Mastopathie - bedingte Arbeitsunfähigkeit.

~~20~~

PATENTANSPRÜCHE

1. Zusammensetzung zur medizinischen Behandlung mittels
5 topischer Applikation, dadurch gekennzeichnet, dass die
Zusammensetzung neben üblichen Bestandteilen topischer
Applikationsformen einen Aromatase-Inhibitor enthält.
- 10 2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
daß der Aromatase-Inhibitor einen lipophilen Charakter
aufweist.
- 15 3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch
gekennzeichnet, dass der Aromatase-Inhibitor eine
Steroidverbindung ist.
- 20 4. Zusammensetzung nach Anspruch 3, dadurch
gekennzeichnet, dass der Aromatase-Inhibitor ein
aromatasehemmendes Sterol ist.
- 25 5. Zusammensetzung nach Anspruch 4, dadurch
gekennzeichnet, dass das aromatasehemmendes Sterol aus
Soja-Glycine stammt.
- 30 6. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden
Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Aromatase-
Inhibitor in einer Zusammensetzung in einer Menge von 0,001
bis 5 Gew.%, bezogen auf die Gesamtmenge der
Zusammensetzung, enthalten ist.
7. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden
Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie ferner ein
Anti-Östrogen enthält.

8. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass als Aromatase-Inhibitor eine Substanz dient, die gleichzeitig eine Hemmwirkung gegenüber der 5-alpha-Reduktase besitzt.

5

9. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass sie ferner eine vom eingesetzten Aromatase-Inhibitor verschiedene Substanz enthält, die eine 5-alpha-Reduktase-Inhibitorwirkung

10 besitzt.

10. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie ferner Mittel zur Förderung der perkutanen Resorption umfaßt.

15

11. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Salbe, Creme, Gel, Öl oder Emulsion bzw. Lotio formuliert ist.

20

12. Zusammensetzung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass sie Zusatzstoffe umfaßt, die für die entsprechende Formulierung als Salbe, Creme, Gel, Öl, Emulsion bzw. Lotio üblich sind.

25

13. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie in einem Transdermalsystem integriert ist.

30

14. Verwendung eines Aromatase-Inhibitors oder einer einen Aromatase-Inhibitor enthaltende Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Mastalgie mittels lokaler topischer Applikation.

15. Verwendung nach Anspruch 13, wobei eine wie in einem der Ansprüche 2 bis 13 definierte Zusammensetzung appliziert wird.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
10. Mai 2002 (10.05.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2002/036129 A3

(51) Internationale Patentklassifikation?: **A61K 31/5685.**
A61P 29/00, A61K 31/565, 31/00, 45/06

LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2001/012536

(22) Internationales Anmeldeatum:
30. Oktober 2001 (30.10.2001)

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 54 294.8 2. November 2000 (02.11.2000) DE

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US
- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: SCHMIDT, Alfred [DE/DE]; Siebenschön 17,
22529 Hamburg (DE). WIELAND, Heinrich [DE/DE]; In
der Wiehre 13, 79271 St. Peter (DE).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht

(74) Anwälte: PRÜFER, Lutz, H. usw.; Prüfer & Partner GbR,
Harthäuser Strasse 25d, 81545 München (DE).

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 26. Februar 2004

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AD, AZ, BA, BI, BG, BE, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,

Zur Erklärung der Zweiibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

WO 2002/036129 A3

(54) Title: TOPICAL TREATMENT OF MASTALGIA WITH AROMETESE INHIBITORS SUCH AS ANDROSTENDIONE

(54) Bezeichnung: TOPISCHE BEHANDLUNG VON MASTALGIE MIT AROMATASE-HEMMERN, WIE ANDROSTEN-
DION

(57) Abstract: The invention relates to a composition for medical treatment by topical application. In addition to the usual components of topical forms of application, the inventive composition contains an aromatase inhibitor. The active agent or the composition containing this active agent is particularly suitable for the prevention and treatment by therapy of mastalgia.

(57) Zusammenfassung: Es wird eine Zusammensetzung zur medizinischen Behandlung mittels topischer Applikation beschrie-
ben, die neben üblichen Bestandteilen topischer Applikationsformen einen Aromatase-Inhibitor enthält. Der Wirkstoff bzw. die
diesen Wirkstoff enthaltende Zusammensetzung ist speziell zur Prophylaxe und zur Therapie der Mastalgie geeignet.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In Application No
PCT/EP 01/12536

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/5685 A61P29/00 A61K31/565 A61K31/00 A61K45/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|----------|---|-----------------------|
| X | WO 00 43553 A (PRO DUCT HEALTH INC) 27 July 2000 (2000-07-27) claims 16,17,49-52,55-58 page 17 | 1-4,6,7, 11 |
| X | US 6 020 327 A (MESSENGER ANDREW GUY) 1 February 2000 (2000-02-01) page 4, line 37 - line 53 claims 5,6 | 1-4,6, 10-12 |
| X | EP 0 342 665 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 23 November 1989 (1989-11-23) page 2, line 11 - line 32 page 17, line 23 - line 36 | 1-4 |
| X | US 5 202 314 A (GOURVEST JEAN-FRANCOIS ET AL) 13 April 1993 (1993-04-13) column 7, paragraph 2 | 1-4 |
| | | -/- |

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 December 2002

Date of mailing of the international search report

19/12/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bonzano, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/EP 01/12536

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|--|-----------------------|
| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | WO 97 36570 A (S W PATENTVERWERTUNGS GES M B ;SCHMIDT ALFRED (DE); WIELAND HEINRI) 9 October 1997 (1997-10-09) claims 1-4 page 6, paragraph 4 --- | |
| P, X | WO 01 12206 A (SCHMIDT ALFRED ;WIELAND HEINRICH (DE)) 22 February 2001 (2001-02-22) page 18, line 10 -page 19, line 9 --- | 1-13 |
| X | WO 99 49851 A (BIORESPONSE L L C ;JACOBS IRWIN C (US); ZELIGS MICHAEL A (US)) 7 October 1999 (1999-10-07) page 31, line 33 -page 32, line 7 page 29, line 23 -page 30, line 9 claims 1,7 --- | 14,15 |
| X | EP 0 684 235 A (MOCHIDA PHARM CO LTD) 29 November 1995 (1995-11-29) page 3, line 5 - line 53 --- | 14,15 |
| X | WO 99 47143 A (S W PATENTVERWERTUNGS GMBH ;SCHMIDT ALFRED (DE); WIELAND HEINRICH) 23 September 1999 (1999-09-23) page 1, paragraph 1 examples 1-5 page 4, line 31 -page 5, line 6 claim 1 --- | 1-4,6-13 |
| X | US 5 804 168 A (MURAD HOWARD) 8 September 1998 (1998-09-08) column 15 -column 16 --- | 1-5 |
| X | US 5 641 877 A (HOLT DENNIS ALAN ET AL) 24 June 1997 (1997-06-24) column 13, line 3 - line 6 column 30, line 24 - line 42 --- | 9 |
| X | WO 92 18132 A (MERCK & CO INC) 29 October 1992 (1992-10-29) page 173 claim 1 --- | 9 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/12536

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17 (2) a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr.
weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

Although claims 14 and 15 concern a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.
2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

see additional sheet (FURTHER INFORMATION FROM PCT/ISA/210)
3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Continuation of Box I, 2

The current claims 1 to 15 concern compounds in each case characterized by a desirable attribute or property, namely the activity as aromatase inhibitor, lipophilic aromatase inhibitor, steroidal aromatase inhibitor, anti-oestrogen, and 5-alpha reductase inhibitors.

The claims therefore encompass all compounds, etc. that have this attribute or property, but the application provides support by the description (PCT Article 5) for only a limited number of such compounds, etc. In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought.

Moreover, the claims also lack the requisite clarity (PCT Article 6) since they attempt to define the compounds by means of the desired result.

The current claims 2 to 5 concern products that are not adequately characterized. The use of definitions such as "aromatase inhibitor of a lipophilic nature", "steroid compound" and "aromatase-inhibiting sterol originating from soya glycine" must, in the current circumstances, be ~~considered to lack clarity (PCT Article 6). It is impossible to compare the~~ definitions chosen by the applicant with the prior art disclosure in this respect.

This lack of clarity is also such that it renders a meaningful search covering the entire scope of protection sought impossible. Therefore the search was directed to the parts of the claims which appear to be clear, supported or disclosed in the above sense, that is, the parts concerning the products as defined in the examples in the description.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In
International Application No
PCT/EP 01/12536

| Patent document cited in search report | Publication date | | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|----|-------------------------|------------------|
| WO 0043553 | A 27-07-2000 | AU | 2631900 A | 07-08-2000 |
| | | AU | 2632000 A | 07-08-2000 |
| | | AU | 2740600 A | 07-08-2000 |
| | | EP | 1144003 A1 | 17-10-2001 |
| | | EP | 1146787 A1 | 24-10-2001 |
| | | EP | 1147223 A1 | 24-10-2001 |
| | | JP | 2002535628 T | 22-10-2002 |
| | | JP | 2002535635 T | 22-10-2002 |
| | | WO | 0043038 A1 | 27-07-2000 |
| | | WO | 0042841 A1 | 27-07-2000 |
| | | WO | 0043553 A1 | 27-07-2000 |
| | | AU | 5441400 A | 05-12-2000 |
| | | EP | 1179184 A1 | 13-02-2002 |
| | | WO | 0070349 A1 | 23-11-2000 |
| | | US | 2001034038 A1 | 25-10-2001 |
| US 6020327 | A 01-02-2000 | AT | 197889 T | 15-12-2000 |
| | | AU | 705118 B2 | 13-05-1999 |
| | | AU | 3525395 A | 29-03-1996 |
| | | CA | 2200085 A1 | 21-03-1996 |
| | | DE | 69519582 D1 | 11-01-2001 |
| | | EP | 0777458 A1 | 11-06-1997 |
| | | WO | 9608231 A1 | 21-03-1996 |
| | | GB | 2295088 A ,B | 22-05-1996 |
| | | JP | 10508828 T | 02-09-1998 |
| | | NZ | 292940 A | 23-12-1998 |
| EP 0342665 | A 23-11-1989 | EP | 0342665 A2 | 23-11-1989 |
| | | JP | 2131588 A | 21-05-1990 |
| | | US | 4935543 A | 19-06-1990 |
| | | US | 5013757 A | 07-05-1991 |
| | | US | 5196564 A | 23-03-1993 |
| US 5202314 | A 13-04-1993 | FR | 2677027 A1 | 04-12-1992 |
| | | AT | 141610 T | 15-09-1996 |
| | | CA | 2069570 A1 | 28-11-1992 |
| | | DE | 69212906 D1 | 26-09-1996 |
| | | DE | 69212906 T2 | 23-01-1997 |
| | | DK | 516530 T3 | 07-10-1996 |
| | | EP | 0516530 A1 | 02-12-1992 |
| | | ES | 2090544 T3 | 16-10-1996 |
| | | GR | 3020830 T3 | 30-11-1996 |
| | | JP | 3205389 B2 | 04-09-2001 |
| | | JP | 5178885 A | 20-07-1993 |
| WO 9736570 | A 09-10-1997 | AT | 200978 T | 15-05-2001 |
| | | AU | 1793397 A | 22-10-1997 |
| | | DE | 59703511 D1 | 13-06-2001 |
| | | WO | 9736570 A1 | 09-10-1997 |
| | | EP | 0907351 A1 | 14-04-1999 |
| | | ES | 2156361 T3 | 16-06-2001 |
| | | JP | 2001500841 T | 23-01-2001 |
| | | US | 5945109 A | 31-08-1999 |
| WO 0112206 | A 22-02-2001 | AU | 6567800 A | 13-03-2001 |
| | | BR | 0013272 A | 23-04-2002 |
| | | WO | 0112206 A2 | 22-02-2001 |
| | | EP | 1253966 A2 | 06-11-2002 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l Application No

PCT/EP 01/12536

| Patent document cited in search report | | Publication date | | Patent family member(s) | | Publication date |
|--|---|------------------|----|-------------------------|--|------------------|
| WO 9949851 | A | 07-10-1999 | US | 6086915 A | | 11-07-2000 |
| | | | AU | 3377299 A | | 18-10-1999 |
| | | | CA | 2326653 A1 | | 07-10-1999 |
| | | | CZ | 20003583 A3 | | 14-11-2001 |
| | | | EP | 1067913 A1 | | 17-01-2001 |
| | | | WO | 9949851 A1 | | 07-10-1999 |
| EP 0684235 | A | 29-11-1995 | AU | 682947 B2 | | 23-10-1997 |
| | | | AU | 2033295 A | | 07-12-1995 |
| | | | CA | 2150326 A1 | | 28-11-1995 |
| | | | EP | 0684235 A1 | | 29-11-1995 |
| | | | JP | 8041032 A | | 13-02-1996 |
| | | | US | 5587392 A | | 24-12-1996 |
| WO 9947143 | A | 23-09-1999 | EP | 0943333 A1 | | 22-09-1999 |
| | | | AU | 751040 B2 | | 08-08-2002 |
| | | | AU | 3143499 A | | 11-10-1999 |
| | | | BR | 9908885 A | | 21-11-2000 |
| | | | CA | 2324077 A1 | | 23-09-1999 |
| | | | CN | 1301165 T | | 27-06-2001 |
| | | | WO | 9947143 A1 | | 23-09-1999 |
| | | | EP | 1063998 A1 | | 03-01-2001 |
| | | | HU | 0101005 A2 | | 28-08-2001 |
| | | | JP | 2002506823 T | | 05-03-2002 |
| | | | PL | 343100 A1 | | 30-07-2001 |
| | | | SK | 13422000 A3 | | 10-05-2001 |
| | | | US | 2002086856 A1 | | 04-07-2002 |
| US 5804168 | A | 08-09-1998 | | NONE | | |
| US 5641877 | A | 24-06-1997 | US | 5641877 A | | 24-06-1997 |
| | | | AU | 5613394 A | | 08-06-1994 |
| | | | AU | 5671794 A | | 08-06-1994 |
| | | | CA | 2149427 A1 | | 26-05-1994 |
| | | | CN | 1101914 A | | 26-04-1995 |
| | | | CN | 1101916 A | | 26-04-1995 |
| | | | EP | 0673251 A1 | | 27-09-1995 |
| | | | EP | 0669932 A1 | | 06-09-1995 |
| | | | JP | 8503471 T | | 16-04-1996 |
| | | | JP | 8503474 T | | 16-04-1996 |
| | | | MX | 9307203 A1 | | 29-07-1994 |
| | | | NZ | 258723 A | | 20-12-1996 |
| | | | SI | 9300601 A | | 30-06-1994 |
| | | | WO | 9411004 A1 | | 26-05-1994 |
| | | | WO | 9411386 A1 | | 26-05-1994 |
| | | | US | 5683995 A | | 04-11-1997 |
| | | | ZA | 9308538 A | | 13-09-1994 |
| | | | ZA | 9308540 A | | 13-09-1994 |
| WO 9218132 | A | 29-10-1992 | AU | 1893492 A | | 17-11-1992 |
| | | | IE | 921239 A1 | | 21-10-1992 |
| | | | PT | 100388 A | | 30-07-1993 |
| | | | WO | 9218132 A1 | | 29-10-1992 |
| | | | ZA | 9202810 A | | 25-11-1992 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen
PCT/EP 01/12536

A. KLASSEIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/5685 A61P29/00 A61K31/565 A61K31/00 A61K45/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS, MEDLINE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| X | WO 00 43553 A (PRO DUCT HEALTH INC) 27. Juli 2000 (2000-07-27) Ansprüche 16,17,49-52,55-58 Seite 17 --- | 1-4,6,7, 11 |
| X | US 6 020 327 A (MESSENGER ANDREW GUY) 1. Februar 2000 (2000-02-01) Seite 4, Zeile 37 - Zeile 53 Ansprüche 5,6 --- | 1-4,6, 10-12 |
| X | EP 0 342 665 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 23. November 1989 (1989-11-23) Seite 2, Zeile 11 - Zeile 32 Seite 17, Zeile 23 - Zeile 36 --- | 1-4 |
| X | US 5 202 314 A (GOURVEST JEAN-FRANCOIS ET AL) 13. April 1993 (1993-04-13) Spalte 7, Absatz 2 --- | 1-4 |
| | | -/- |



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

| | |
|--|--|
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche | Absendedatum des internationalen Rechercheberichts |
| 12. Dezember 2002 | 19/12/2002 |
| Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016 | Bevollmächtigter Bediensteter Bonzano, C |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nales Aktenzeichen
PCT/EP 01/12536

| C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | |
|--|--|
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile Betr. Anspruch Nr. |
| A | WO 97 36570 A (S W PATENTVERWERTUNGS GES M B ;SCHMIDT ALFRED (DE); WIELAND HEINRI) 9. Oktober 1997 (1997-10-09) Ansprüche 1-4 Seite 6, Absatz 4 --- |
| P, X | WO 01 12206 A (SCHMIDT ALFRED ;WIELAND HEINRICH (DE)) 22. Februar 2001 (2001-02-22) Seite 18, Zeile 10 -Seite 19, Zeile 9 --- |
| X | WO 99 49851 A (BIORESPONSE L L C ;JACOBS IRWIN C (US); ZELIGS MICHAEL A (US)) 7. Oktober 1999 (1999-10-07) Seite 31, Zeile 33 -Seite 32, Zeile 7 Seite 29, Zeile 23 -Seite 30, Zeile 9 Ansprüche 1,7 --- |
| X | EP 0 684 235 A (MOCHIDA PHARM CO LTD) 29. November 1995 (1995-11-29) Seite 3, Zeile 5 - Zeile 53 --- |
| X | WO 99 47143 A (S W PATENTVERWERTUNGS GMBH ;SCHMIDT ALFRED (DE); WIELAND HEINRICH) 23. September 1999 (1999-09-23) Seite 1, Absatz 1 Beispiele 1-5 Seite 4, Zeile 31 -Seite 5, Zeile 6 Anspruch 1 --- |
| X | US 5 804 168 A (MURAD HOWARD) 8. September 1998 (1998-09-08) Spalte 15 -Spalte 16 --- |
| X | US 5 641 877 A (HOLT DENNIS ALAN ET AL) 24. Juni 1997 (1997-06-24) Spalte 13, Zeile 3 - Zeile 6 Spalte 30, Zeile 24 - Zeile 42 --- |
| X | WO 92 18132 A (MERCK & CO INC) 29. Oktober 1992 (1992-10-29) Seite 173 Anspruch 1 --- |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

ationales Aktenzeichen
PCT/EP 01/12536

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 14-15 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. Ansprüche Nr. weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-15 beziehen sich auf eine Verbindung, jeweils charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft, nämlich die Aktivität als Aromatase Inhibitor, lipophilen Aromatase Inhibitor, steroidisch Aromatase Inhibitor, anti Östrogen, 5 alpha Reduktase Hemmern.

Die Patentansprüche umfassen daher alle Verbindungen, die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Verbindungen liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, die Verbindung über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren.

Die geltenden Patentansprüche 2-5 beziehen sich auf ein Produkt, das nicht gut charakterisiert ist. Die Verwendung dieser Definitionen wie "Aromatase-Inhibitor mit lipophilen Charakter", "Steroidverbindung", "aromatasehemmendes Sterol der aus Soya-Glycine stammt" muss im gegebenen Zusammenhang als Mangel an Klarheit im Sinne von Art. 6 PCT erscheinen. Es ist unmöglich, die vom Anmelder gewählten Definitionen mit dem zu vergleichen, was der Stand der Technik hierzu offenbart.

Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend die Produkte wie in der Beschreibung in der Beispiele definiert.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int'l. des Aktenzeichen
PCT/EP 01/12536

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | | Datum der Veröffentlichung | | Mitglied(er) der Patentfamilie | | Datum der Veröffentlichung |
|---|---|----------------------------|----|--------------------------------|--|----------------------------|
| WO 0043553 | A | 27-07-2000 | AU | 2631900 A | | 07-08-2000 |
| | | | AU | 2632000 A | | 07-08-2000 |
| | | | AU | 2740600 A | | 07-08-2000 |
| | | | EP | 1144003 A1 | | 17-10-2001 |
| | | | EP | 1146787 A1 | | 24-10-2001 |
| | | | EP | 1147223 A1 | | 24-10-2001 |
| | | | JP | 2002535628 T | | 22-10-2002 |
| | | | JP | 2002535635 T | | 22-10-2002 |
| | | | WO | 0043038 A1 | | 27-07-2000 |
| | | | WO | 0042841 A1 | | 27-07-2000 |
| | | | WO | 0043553 A1 | | 27-07-2000 |
| | | | AU | 5441400 A | | 05-12-2000 |
| | | | EP | 1179184 A1 | | 13-02-2002 |
| | | | WO | 0070349 A1 | | 23-11-2000 |
| | | | US | 2001034038 A1 | | 25-10-2001 |
| US 6020327 | A | 01-02-2000 | AT | 197889 T | | 15-12-2000 |
| | | | AU | 705118 B2 | | 13-05-1999 |
| | | | AU | 3525395 A | | 29-03-1996 |
| | | | CA | 2200085 A1 | | 21-03-1996 |
| | | | DE | 69519582 D1 | | 11-01-2001 |
| | | | EP | 0777458 A1 | | 11-06-1997 |
| | | | WO | 9608231 A1 | | 21-03-1996 |
| | | | GB | 2295088 A , B | | 22-05-1996 |
| | | | JP | 10508828 T | | 02-09-1998 |
| | | | NZ | 292940 A | | 23-12-1998 |
| EP 0342665 | A | 23-11-1989 | EP | 0342665 A2 | | 23-11-1989 |
| | | | JP | 2131588 A | | 21-05-1990 |
| | | | US | 4935543 A | | 19-06-1990 |
| | | | US | 5013757 A | | 07-05-1991 |
| | | | US | 5196564 A | | 23-03-1993 |
| US 5202314 | A | 13-04-1993 | FR | 2677027 A1 | | 04-12-1992 |
| | | | AT | 141610 T | | 15-09-1996 |
| | | | CA | 2069570 A1 | | 28-11-1992 |
| | | | DE | 69212906 D1 | | 26-09-1996 |
| | | | DE | 69212906 T2 | | 23-01-1997 |
| | | | DK | 516530 T3 | | 07-10-1996 |
| | | | EP | 0516530 A1 | | 02-12-1992 |
| | | | ES | 2090544 T3 | | 16-10-1996 |
| | | | GR | 3020830 T3 | | 30-11-1996 |
| | | | JP | 3205389 B2 | | 04-09-2001 |
| | | | JP | 5178885 A | | 20-07-1993 |
| WO 9736570 | A | 09-10-1997 | AT | 200978 T | | 15-05-2001 |
| | | | AU | 1793397 A | | 22-10-1997 |
| | | | DE | 59703511 D1 | | 13-06-2001 |
| | | | WO | 9736570 A1 | | 09-10-1997 |
| | | | EP | 0907351 A1 | | 14-04-1999 |
| | | | ES | 2156361 T3 | | 16-06-2001 |
| | | | JP | 2001500841 T | | 23-01-2001 |
| | | | US | 5945109 A | | 31-08-1999 |
| WO 0112206 | A | 22-02-2001 | AU | 6567800 A | | 13-03-2001 |
| | | | BR | 0013272 A | | 23-04-2002 |
| | | | WO | 0112206 A2 | | 22-02-2001 |
| | | | EP | 1253966 A2 | | 06-11-2002 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 01/12536

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | | Datum der Veröffentlichung | | Mitglied(er) der Patentfamilie | | Datum der Veröffentlichung |
|---|---|----------------------------|-------|--------------------------------|--|----------------------------|
| WO 9949851 | A | 07-10-1999 | US | 6086915 A | | 11-07-2000 |
| | | | AU | 3377299 A | | 18-10-1999 |
| | | | CA | 2326653 A1 | | 07-10-1999 |
| | | | CZ | 20003583 A3 | | 14-11-2001 |
| | | | EP | 1067913 A1 | | 17-01-2001 |
| | | | WO | 9949851 A1 | | 07-10-1999 |
| EP 0684235 | A | 29-11-1995 | AU | 682947 B2 | | 23-10-1997 |
| | | | AU | 2033295 A | | 07-12-1995 |
| | | | CA | 2150326 A1 | | 28-11-1995 |
| | | | EP | 0684235 A1 | | 29-11-1995 |
| | | | JP | 8041032 A | | 13-02-1996 |
| | | | US | 5587392 A | | 24-12-1996 |
| WO 9947143 | A | 23-09-1999 | EP | 0943333 A1 | | 22-09-1999 |
| | | | AU | 751040 B2 | | 08-08-2002 |
| | | | AU | 3143499 A | | 11-10-1999 |
| | | | BR | 9908885 A | | 21-11-2000 |
| | | | CA | 2324077 A1 | | 23-09-1999 |
| | | | CN | 1301165 T | | 27-06-2001 |
| | | | WO | 9947143 A1 | | 23-09-1999 |
| | | | EP | 1063998 A1 | | 03-01-2001 |
| | | | HU | 0101005 A2 | | 28-08-2001 |
| | | | JP | 2002506823 T | | 05-03-2002 |
| | | | PL | 343100 A1 | | 30-07-2001 |
| | | | SK | 13422000 A3 | | 10-05-2001 |
| | | | US | 2002086856 A1 | | 04-07-2002 |
| US 5804168 | A | 08-09-1998 | KEINE | | | |
| US 5641877 | A | 24-06-1997 | US | 5641765 A | | 24-06-1997 |
| | | | AU | 5613394 A | | 08-06-1994 |
| | | | AU | 5671794 A | | 08-06-1994 |
| | | | CA | 2149427 A1 | | 26-05-1994 |
| | | | CN | 1101914 A | | 26-04-1995 |
| | | | CN | 1101916 A | | 26-04-1995 |
| | | | EP | 0673251 A1 | | 27-09-1995 |
| | | | EP | 0669932 A1 | | 06-09-1995 |
| | | | JP | 8503471 T | | 16-04-1996 |
| | | | JP | 8503474 T | | 16-04-1996 |
| | | | MX | 9307203 A1 | | 29-07-1994 |
| | | | NZ | 258723 A | | 20-12-1996 |
| | | | SI | 9300601 A | | 30-06-1994 |
| | | | WO | 9411004 A1 | | 26-05-1994 |
| | | | WO | 9411386 A1 | | 26-05-1994 |
| | | | US | 5683995 A | | 04-11-1997 |
| | | | ZA | 9308538 A | | 13-09-1994 |
| | | | ZA | 9308540 A | | 13-09-1994 |
| WO 9218132 | A | 29-10-1992 | AU | 1893492 A | | 17-11-1992 |
| | | | IE | 921239 A1 | | 21-10-1992 |
| | | | PT | 100388 A | | 30-07-1993 |
| | | | WO | 9218132 A1 | | 29-10-1992 |
| | | | ZA | 9202810 A | | 25-11-1992 |

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.